UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 79

FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail du Laboratoire de M. le docteur Marmorek
du Laboratoire de Microbiologie de M. le professeur Rodet
et de la Clinique médicale de M. le professeur Carrieu
(Présenté à la Faculté de médecine de Montpellier, le 31 mai 1910)

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

PAR LA

MÉTHODE DE DÉVIATION

DU COMPLÉMENT

(MÉTHODE DE MARMOREK)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Juillet 1911

PAR

Mlle Khassia BASS

Née à Rostoff-sur-le-Don (Russie), le 6 avril 1876
Lauréat de la Faculté (Prix Swiécicki, concours 1910)

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse (*Assesseurs*)

CARRIEU, Professeur, *Président.*
GRASSET, Professeur
GAUSSEL, Agrégé
DERRIEN, Agrégé

MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse et Rue Dom-Vaissette

1911

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

PAR LA

MÉTHODE DE DÉVIATION DU COMPLÉMENT

(MÉTHODE DE MARMOREK)

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 79

FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail du Laboratoire de M. le docteur Marmorek
du Laboratoire de Microbiologie de M. le professeur Rodet
et de la Clinique médicale de M. le professeur Carrieu
(Présenté à la Faculté de médecine de Montpellier, le 31 mai 1910)

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

PAR LA

MÉTHODE DE DÉVIATION

DU COMPLÉMENT

(MÉTHODE DE MARMOREK)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Juillet 1911

PAR

Mlle Khassia BASS

Née à Rostoff-sur-le-Don (Russie), le 6 avril 1876
Lauréat de la Faculté (Prix Swiécicki, concours 1910)

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse	CARRIEU, Professeur, *Président.*	
	GRASSET, Professeur	*Assesseurs*
	GAUSSEL, Agrégé	
	DERRIEN, Agrégé	

MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse et Rue Dom-Vaissette

1911

ACAD.
FAC. MED. BAT.
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)..... DOYEN.
SARDA..... ASSESSEUR.
IZARD..... SECRÉTAIRE

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲). Chargé de l'enseig[t] de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Thérapeutique et matière médicale	HAMELIN (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲).
Clinique ophtalmologique	TRUC (✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT.

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	VIRES, agr. libre, ch. de c.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. lib. ch. de c.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, ag. lib. ch. de c.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.)	CABANNES.	LECERCLE.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	FLEIG (ch. d. fonct.)

Examinateurs de la thèse :

MM. CARRIEU, *président.*	MM. GAUSSEL, *agrégé.*
GRASSET, *professeur.*	DERRIEN, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR THEODOR HERZL

« O astre, quel serait ton bonheur, si ce n'était pas ceux que tu éclaires. »

(Ainsi parlait Zarathoustra.)

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Qui fut l'incarnation de l'harmonie sur cette terre.

A MON PÈRE VÉNÉRÉ

A MA FAMILLE

A. BASS.

A MON MAITRE ET TRÈS CHER AMI

LE DOCTEUR ALEXANDRE MARMOREK

En souvenir des longues années consacrées à la réalisation d'un commun idéal.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RODET

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A. BASS.

A MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRASSET

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TÉDENAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUZIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VIRES

A. BASS.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DERRIEN

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GAUSSEL

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEENHARDT

A MONSIEUR CHARLES RIST

PROFESSEUR D'ÉCONOMIE POLITIQUE A LA FACULTÉ DE DROIT DE MONTPELLIER

« *Ce que j'admire le plus dans Schiller, c'est le grand style de sa vie.* »

(GOETHE.)

A. BASS.

AVANT-PROPOS

Nous apportons ici le résultat de nos études et de nos recherches sur l'application, au diagnostic de la tuberculose, d'une des modalités de la réaction biologique générale dite de déviation du complément. Nous avons cherché si cette méthode présentait des garanties suffisantes de valeur clinique, si sa technique ne pouvait pas subir avec fruit des modifications et des simplifications, si elle était susceptible de subir avec succès un contrôle rigoureux dans ses différentes parties. Nous n'avons pas la prétention d'avoir fait un travail définitif, ceci n'est qu'une contribution à l'ensemble des recherches que la question nécessite ; nous avons toutefois l'espoir que notre travail n'a pas été vain et qu'il nous fournira des données précises et un point de départ solide pour des études ultérieures. Nous avons d'abord travaillé dans le laboratoire de M. Marmorek ; puis ensuite à Montpellier dans le laboratoire de M. le professeur Rodet et dans le service de clinique de M. le professeur Carrieu, où nous avons donné à nos recherches un tour plus personnel en essayant les variantes de technique que l'expérience nous suggérait.

M. le docteur Alexandre Marmorek a été pendant de longues années un ami dévoué pour nous ; il a eu la complaisance de nous autoriser à travailler dans son laboratoire de Neuilly, et nous avons été touchée de la bonté avec laquelle il n'a cessé de nous prodiguer et ses conseils et ses encouragements.

Nous remerçions notre éminent Maître M. le professeur Rodet de sa grande bienveillance et de l'intérêt tout particulier avec lequel il a suivi notre travail. Nous sommes heureuse d'avoir eu l'occasion de le connaître et de l'apprécier, et regrettons infiniment que notre maladie nous ait empêchée de travailler plus longtemps sous sa précieuse direction.

Nous remercions aussi notre Maître M. le professeur Carrieu du très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse. En suivant fidèlement son service nous avons pu constater qu'il n'était pas seulement pour les malades le savant clinicien qui guérit, mais aussi l'homme bon qui encourage et réconforte. Nous-même avons largement bénéficié de cette bonté et en gardons un souvenir ému.

Nous avons été très sensible à l'excessive amabilité avec laquelle, malgré ses courts loisirs, notre éminent Maître M. le professeur Grasset a bien voulu nous honorer de sa présence dans le jury de notre thèse. Qu'il nous permette de lui exprimer notre admiration pour ses leçons cliniques et le cours de pathologie générale qu'il professe avec une exceptionnelle autorité.

M. le doyen Mairet nous a montré dans de nombreuses circonstances la plus grande bienveillance et nous garderons de ses attentions délicates le meilleur souvenir.

En la personne de M. le professeur Tédenat nous

avons toujours trouvé un Maître brillant, joignant à la plus grande science un humour et une verve intarissables, qui communiquent aux problèmes les plus ardus une note aimable et familière ; sa constante sollicitude à notre égard nous a profondément touchée.

M. le professeur Rauzier a droit à plusieurs titres à notre vive reconnaissance. Il a été notre premier Maître dans l'art d'examiner un malade, art où il apporte ses qualités si personnelles de clarté, de méthode et de précision. Nous n'oublierons jamais ses soins dévoués de chaque heure et sa délicatesse pendant les longs jours de maladie passés dans son service. C'est grâce à lui et à son intervention énergique que nous avons pu avoir constamment aux heures angoissantes l'entourage réconfortant de notre famille.

Les heureuses années passées dans le laboratoire du modeste savant qu'est M. le professeur Vialleton resteront à jamais gravées dans notre cœur. Ce Maître a été prodigue d'attentions pour nous ; nous le remercions et de ses précieux conseils et de sa bonne affection.

Dès notre première année nous avons eu le bonheur de connaître nos Maîtres MM. les professeurs Ville et Granel. Leur parfaite aménité et leur affectueuse bonté comptent parmi les meilleurs souvenirs de nos années d'études.

Nous remercions M. le professeur A. Imbert de nous avoir guidée avec une si grande douceur au début de nos études de médecine. Le dévouement dont il a fait preuve pendant notre dernière maladie l'honore, mais ne nous surprend pas.

MM. les professeurs Sarda, Gilis et de Rouville voudront bien accepter nos remerciements pour leur

grande courtoisie et leur bienveillante sympathie ; ils ne doutent pas de nos sentiments de gratitude.

Nous nous rappelons avec reconnaissance l'enseignement si autorisé de nos Maîtres MM. les professeurs Bertin-Sans, Estor, Bosc, Hédon, Truc, Forgue et Baumel, et les preuves de sympathie qu'ils ne nous ont jamais ménagées.

Notre Maître érudit M. le professeur J. Vires nous a honorée pendant de nombreuses années et de son amitié et de sa confiance. C'est lui qui a éveillé en nous le goût de la biologie et de la pathologie générale et qui a attiré notre attention sur tous les problèmes si captivants que pose, et quelquefois résout, la médecine. Il nous a appris à connaître et à aimer les vieilles conceptions montpelliéraines, aujourd'hui triomphantes. Nous déplorons infiniment que notre insuffisante préparation nous ait empêchée de mieux le suivre dans ses superbes envolées et ses rêves scientifiques.

Lorsqu'on connaît l'esprit encyclopédique et enthousiaste, le cœur généreux et l'énergie désintéressée de notre Maître M. le professeur agrégé Derrien, on l'aime, on l'estime et on ne s'en déprend plus. Nous nous considérons comme rarement privilégiée d'avoir pu travailler pendant une année sous sa direction patiente et éclairée.

Comment exprimer à notre très cher et vieil ami M. le professeur agrégé Leenhardt notre reconnaissance pour sa bonne et sérieuse affection. Nous aimons en lui une âme haute, noble et idéaliste, une volonté intrépide et, sous les dehors distants et réservés, un cœur tendre, secourable et dévoué.

Que notre cher ami M. le professeur agrégé Gaussel

accepte l'expression de notre profonde gratitude pour les soins si particulièrement dévoués dont il nous a entourée durant notre fièvre de Malte. Dès notre première année d'études il n'a cessé de nous donner des marques de véritable amitié.

MM. les professeurs agrégés Grynfeltt, Guérin, Jeanbrau, Poujol, Lagriffoul et Soubeyran nous ont toujours honorée de leur amitié et de leur sympathie. Lorsque à l'aube de sa vie on rencontre de pareilles affections, on se fait un devoir de les mériter.

Nous adressons à MM. les professeurs adjoints et agrégés Puech, Vedel, Galavielle, Lapeyre, Mouret, Riche et Cabannes nos remerciements pour leur constante bienveillance.

Nous assurons notre très cher ami M. le professeur Ardin-Delteil, de la Faculté de médecine d'Alger, de notre inaltérable affection et de notre reconnaissance pour sa fidèle amitié.

C'est grâce au dévouement illimité de M. le professeur agrégé Delmas, que nous avons pu, quoique très souffrante, mener à bonne fin notre examen d'anatomie. Nous nous faisons un vif plaisir de ne pas l'oublier.

Notre cher ami Ch. Fleig ne doute pas de notre joie de le voir au nombre des Maîtres de notre glorieuse Ecole. La pluie de distinctions dont il est constamment l'objet n'est due qu'à sa réelle valeur.

Nous prions M. le professeur Widal, de la Faculté de médecine de Paris, d'agréer nos vifs remerciements pour l'extrême amabilité avec laquelle il a mis à notre disposition les malades de son service.

Nous remercions très sincèrement M. le professeur Flahault, de la Faculté des sciences de Montpellier, de sa paternelle affection pour nous et les nôtres; M. le

professeur Milhaud, actuellement professeur à la Sorbonne, de sa bienveillante sympathie, et M. Etienne de Rouville, chef des travaux de zoologie, de nous avoir toujours accordé son précieux concours pour les œuvres de solidarité de la colonie russe.

Nous prions M. le docteur Pezet, maire de Montpellier, d'accepter nos respectueux remerciements pour son anonyme, délicate et encourageante manifestation de confiante sympathie.

M. le docteur Antoine Hugues, médecin de l'hôpital civil de Cannes, peut compter sur notre plus entier dévouement. Nous garderons un souvenir attendri et reconnaissant de son affectueuse bonté, de ses soins dévoués et de tous les instants pendant notre très longue convalescence à Cannes.

Nous ne remercierons jamais assez M. le docteur Bourcart (de Cannes), de son élégante bonté et de l'exquise bonne grâce avec laquelle il s'est intéressé à notre santé et à nos projets d'avenir.

Nous nous souvenons avec reconnaissance de l'extrême obligeance et de la parfaite urbanité de M. Perroy, directeur du laboratoire municipal de Cannes.

Notre reconnaissance est acquise à M. le docteur Jacobson, chef du laboratoire du docteur Marmorek, pour les excellents conseils qu'il nous a si généreusement prodigués.

Le dévouement de M. Izard, secrétaire général de la Faculté de médecine, a été souvent mis à l'épreuve par nous au profit de nos compatriotes infortunés. Nous le remercions de tout cœur et nous nous souvenons aussi qu'il a été souvent secondé dans sa noble tâche par M. Fourcade.

Nos amis les docteurs Rimbaud, Bousquet et Gaujoux,

ex-chefs de clinique ; Roger, Delmas et Maillet, chefs de clinique ; Mestrezat, chef de travaux, et Pezet, ex-interne des hôpitaux, ont été toujours prodigues d'attentions pour nous. Nous les en remercions très cordialement.

Aux heures sombres de notre longue maladie, il nous a été très doux de constater le rare dévouement du docteur Roques, ex-interne des hôpitaux, et l'affectueuse bonté des docteurs Anglada, chef de clinique, et Verdier, ex-interne des hôpitaux.

Nous remercions le docteur Margarot, chef de clinique, et MM. Aimes et Sangouard, internes des hôpitaux, de leurs bons soins durant notre maladie.

C'est grâce aux bons conseils de M. le docteur Rives que nous avons pu terminer la rédaction de ce mémoire à la veille de notre maladie ; qu'il ne doute pas de notre reconnaissance.

Durant notre séjour à Paris, la sollicitude de notre ami F. Atger, docteur ès sciences juridiques et économiques, nous fut précieuse et nous ne saurions l'oublier.

Nous garderons un souvenir pieux et ému à nos infortunés amis, Louis Rouvière, Pierre Combres, chef de travaux d'histologie, Paul Olivier-Lacroix, licencié ès lettres, docteur ès sciences politiques et économiques, et Jacquemet, médecin adjoint de l'Asile des aliénés de Montpellier.

Aux heures d'insouciante gaieté comme aux heures de tristesse, l'affection et le dévouement de nos fidèles amis Tamara Khaskine, Faïnsilber-Rusu et Desmonts ne nous fit jamais défaut. Nous espérons pour eux un radieux avenir !

Nous manquerions à notre devoir si nous laissions passer l'unique occasion qui se présente à nous de dire combien nous étions heureuse d'accomplir toute notre scolarité dans cette vieille Faculté de l'aimable ville de Montpellier et dans ce pays de France, « patrie de l'espérance », comme l'a dit Guizot, pays où l'on vit, lutte et aime « à l'ombre d'un grand rêve ».

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

PAR LA

MÉTHODE DE DÉVIATION

DU COMPLÉMENT

(MÉTHODE DE MARMOREK)

CHAPITRE PREMIER

Le but de notre travail est d'étudier l'application au diagnostic de la tuberculose d'une réaction humorale connue généralement sous le nom de déviation du complément ou méthode de Bordet et Gengou. Cette nouvelle méthode a été proposée récemment par M. Marmorek (1). Elle présente l'avantage de déceler la présence des processus tuberculeux actuellement en activité dans l'organisme, alors que la plupart des méthodes employées jusqu'à ce jour ne permettaient pas la distinction entre les foyers éteints et les foyers actifs.

---

(1) *Presse Médicale*, n° 2, 6 janvier 1909.

§ 1. — Exposé du principe de la méthode de Bordet et Gengou.

Nous rappellerons d'abord le principe général de la réaction de Bordet-Gengou.

Précisons les termes dont nous allons être amenée à nous servir.

Tout sérum contient une substance thermolabile, non spécifique, appelée *complément* ou *alexine*. Il suffit d'une température de 56° pour la détruire.

Dans le sérum d'animaux immunisés ou infectés, on trouve une deuxième substance plus résistante à la chaleur, spécifique, nommée *sensibilisatrice* ou *anticorps*. Elle est due à la réaction de l'organisme contre l'*antigène*, ce dernier terme désignant toutes les substances étrangères à l'organisme (microbe, toxine, hématie, etc.), contre lesquelles des réactions humorales sont mises en jeu. Il y a autant d'anticorps que d'antigènes, et chacun d'eux est spécifique de l'antigène qui l'a provoqué. La réaction humorale défensive de l'organisme ne peut s'effectuer que par l'action simultanée ou successive de l'anticorps et du complément. Pris isolément, chacun d'eux est inactif. L'alexine ou le complément n'existe dans un sérum quelconque qu'en quantité limitée. Elle est entièrement fixée par un mélange antigène + anticorps mis en contact avec elle dans des proportions déterminées. Cette propriété d'être fixée par une sensibilisatrice jointe à un antigène est à la base de la méthode Bordet-Gengou, méthode dite de *fixation* ou de *déviation du complément*.

La réaction est la suivante : Au mélange antigène + son anticorps spécifique + complément fait en proportion convenable, on ajoute un second antigène et son anticorps spécifique ; ce deuxième antigène ne subira pas l'action de son anticorps faute de complément disponible, le complément du premier mélange étant déjà fixé avant que l'on ajoute le second antigène et son anticorps.

Cette réaction permet ainsi de déceler la sensibilisatrice spécifique dans le sérum des animaux vaccinés ou infectés, ainsi d'ailleurs que dans le sérum de certains animaux neufs. Dans la pratique, pour constater la présence d'un anticorps présumé dans un sérum donné, on met en contact avec l'antigène correspondant un échantillon de ce sérum chauffé à 56° pour détruire le complément. On ajoute alors un sérum neuf en quantité connue, de façon à apporter une quantité déterminée de complément. Ceci fait, on ajoute ultérieurement des globules sanguins sensibilisés par l'anticorps hémolysant correspondant. Si ces globules rencontrent du complément libre, ils sont hémolysés et la réaction est négative pour l'anticorps cherché. Si les globules ne trouvent pas de complément libre, ils ne sont pas hémolysés. Le complément apporté par le sérum neuf a été entièrement fixé par l'anticorps qu'il s'agissait de déceler.

Cette réaction est valable non seulement pour trouver un anticorps, mais aussi pour un antigène. Au lieu d'ajouter au liquide à examiner un antigène connu pour déceler un anticorps présumé, on ajoute un anticorps connu pour retrouver l'antigène présumé.

§ 2. — **Exposé historique de l'application de la méthode de Bordet et Gengou au diagnostic de diverses maladies.**

Ayant ainsi indiqué le principe de la méthode, nous allons énumérer les auteurs qui l'ont appliquée au diagnostic d'un certain nombre d'infections pour la recherche dans le sérum, ou dans d'autres liquides de l'organisme, des anticorps développés par la maladie. Certains auteurs, beaucoup moins nombreux, ont recherché par ce procédé l'existence d'antigènes.

Syphilis. — Après la découverte du tréponème pâle par Schaudinn, Wassermann avec Bruck et Neisser eurent l'idée d'appliquer la réaction de déviation du complément au séro-diagnostic de la syphilis. Cette application particulière est actuellement connue sous le nom de réaction de Wassermann. Elle a été importée en France par Levaditi. Elle a été confirmée par les travaux de Laroche, Yamanouchi, Gaucher, Minassian, Viano, Blachko, Hoffmann, Blumenthal, Muller, Esmein, Parvu, Laubry, Bauer (de Dusseldorf), Fouquet, Brin, Joltrain. Levaditi, Ravaut, Yamanouchi ont recherché par cette méthode les anticorps dans le liquide céphalo-rachidien des sujets supposés syphilitiques. Marie, Yamanouchi, Levaditi ont trouvé le séro-diagnostic positif dans 93 % de cas de paralysie générale. Quelques modifications ont été apportées par Levaditi, Yamanouchi, Eisler, Porges et Meier, Toyosumi, Sachs et Rondoni, Elias Neubauer, Salomon, et plus récemment Le Sourd et Pagniez avec plus ou moins de succès. Elles

avaient pour but de simplifier la technique ; des procédés analogues ont été indiqués par Tschernogoubow, Bauer, Foix et enfin Noguchi dont la méthode n'exige pas un grand matériel de laboratoire.

Fièvre typhoïde. — La première application de la réaction a été faite par Widal pour la fièvre typhoïde, ainsi que pour quelques autres maladies infectieuses. Il l'appela *réaction de fixation*.

Camus et Pagniez (1), Bordet et Gengou ont constaté par cette méthode l'existence de sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. Widal et Le Sourd, dans une étude fort intéressante, ont montré que la réaction pouvait s'obtenir avec les bacilles morts. Widal objecte à la méthode les causes d'erreur qui peuvent provenir d'idiosyncrasies chez l'un des divers animaux dont le sérum ou les hématies sont utilisés dans la technique. Hirschfeld a indiqué que la réaction donnait un résultat positif plus précoce que la séro-agglutination.

Mycoses. — Widal, Abrami, Joltrain, André Weil ont montré l'existence de la sensibilisatrice dans le sérum d'individus atteints de mycoses. De Beurmann, Gougerot et Vaucher, Widal et Joltrain, Brissaud et Guy ont par cette méthode pu faire le diagnostic rétrospectif de sporotrichose.

Echinococcose. — La réaction y a été cherchée et trouvée positive par Weinberg, Laubry et Parvu. Les chirurgiens et en particulier Lejars, Delbet, Tuffier,

---

(1) Camus et Pagniez. — Soc. Biologie, 6 juillet 1901.

Routier, Faure attribuent une grande valeur à cette méthode. Elle paraît donner de grandes garanties de certitude, utile, vu la gravité des interventions que nécessite cette sérieuse affection.

Méningococcie. — La réaction de fixation démontre d'une façon indiscutable la spécificité du méningocoque ; elle ne se produit pas avec les pseudoméningocoques. M. Cohen a pu établir ainsi le diagnostic rétrospectif de méningite cérébro-spinale.

Autres maladies infectieuses. — Nous passerons plus rapidement sur l'application de la méthode à diverses maladies infectieuses : septicémies par les agents pathogènes communs (staphylocoque, pneumocoque), streptococcie puerpérale, érysipélateuse ou pyogène (M. Castex), choléra (Nédrigaloff), dysenterie (Dopter), fièvre récurrente (Korchunn et Leibfreid), trypanosomiase (Levaditi et Muttermilch), lèpre (Eitner, Slatinéanu et Danielopol, Gaucher et Abrami), morve (Schuts et Schubert), paratyphoïde (Rieux et Sacquepée), gonococcie (Muller et Oppenheim). Elle a été cherchée, mais avec un succès moindre, dans la variole, scarlatine, fièvre de Malte (Sicre), etc.

§ 3. — Tentatives de diagnostic de la tuberculose par la réaction de Bordet et Gengou.

Tuberculose. — Nous avons réservé pour un paragraphe spécial les tentatives de diagnostic de la tuberculose par la réaction de fixation du complément. Divers auteurs

s'y sont appliqués et par des techniques différentes. La méthode de Bordet-Gengou permet de rechercher dans un liquide soit l'antigène, soit l'anticorps. L'expérimentateur ajoute en effet au liquide organique à étudier un liquide préparé contenant à son gré soit des antigènes, et alors il cherche à déceler l'existence d'anticorps, soit des anticorps, et alors il vérifie l'existence d'antigènes. Dans les applications de la méthode Bordet-Gengou aux diverses maladies précédemment exposées, c'est toujours l'anticorps que l'on recherche. Il en est ainsi dans la plupart des recherches relatives à la tuberculose. Dans une première classe nous rangerons les procédés où, dans le groupe antigène + anticorps + complément, c'est l'antigène qui est connu. Celui-ci est représenté soit par des bacilles tuberculeux, soit par de la tuberculine. Dans une seconde classe entreront les procédés où l'antigène est présumé fourni par l'organisme sujet et où l'expérimentateur apporte un anticorps, généralement sous la forme de sérum d'animaux convenablement préparés. On peut dire que c'est Marmorek qui le premier a fait les applications sérieuses de ce procédé à la recherche de l'antigène tuberculeux.

Dans le premier groupe, les premières recherches paraissent avoir été faites par Widal et Le Sourd (1), qui ont employé, comme antigène, une émulsion de bacilles tuberculeux vivants. Ils ont également employé des émulsions de bacilles morts.

Ils estiment que c'est là une opération délicate et dont la complexité fait craindre des causes d'erreur importantes tenant surtout à ce que la réaction exige l'emploi de

---

(1) Société des Hôp. Paris, 5 juillet 1901.

quatre êtres vivants distincts, dont chacun peut apporter sa part de perturbation et modifier ainsi le résultat final. Cela d'ailleurs est une objection de principe à la réaction en elle-même, plutôt qu'à son application chez les tuberculeux. Il convient de rappeler que la méthode avait été appliquée par ses inventeurs au diagnostic de la tuberculose, mais seulement sur l'animal.

D'autres auteurs, au lieu de s'adresser comme antigène aux corps bacillaires, ont préféré les extraits divers que réunit le nom de tuberculine.

Les premiers essais ont été faits par Wassermann et Citron, suivis par Lüdke. Ces auteurs n'ont obtenu que difficilement des réactions positives, sauf cependant chez les malades qui étaient soumis à des injections thérapeutiques répétées de tuberculine. On peut donc dire que la réaction positive faisait le diagnostic du médicament plutôt que de la maladie.

Armand Delille utilisait comme antigène la tuberculine brute diluée au quart. En Allemagne, des travaux analogues ont été poursuivis par Wolff et Müsham, par S. Kohn, par Christian et St. Rosenblatt ; en Roumanie, par Slatinéanu et Danielopol. Tous ces auteurs ont cherché dans le sérum des tuberculeux un anticorps dit *antituberculine* donnant la réaction de Bordet et Gengou en présence de tuberculine. Les résultats de Wolff et Müsham sont : sur 109 tuberculeux, la réaction fut positive 46 fois, peu prononcée 32 fois, nulle dans 31 cas. Cliniquement, 54 malades présentaient des formes graves et 55 des formes légères. Slatinéanu et Danielopol ont montré que la réaction était nettement positive chez les animaux soumis à des injections répétées de tuberculine, que ces animaux fussent ou non tuberculeux.

En France, les recherches ont porté d'abord sur la démonstration de l'existence d'anticorps ou sensibilisatrices dans le sérum des tuberculeux et sur les conditions qui permettent d'obtenir la réaction B.-G. avec les sérums pourvus d'anticorps. Calmette et Massol, en effet, ont montré que l'obtention d'une réaction positive avec un liquide contenant un anticorps était subordonnée à un certain nombre de conditions dont la technique doit tenir compte. Ils ont opéré en prenant comme antigène un extrait aqueux de bacilles concentré dans le vide. Dans une autre série d'expériences, Calmette s'est adressé non à du sérum de tuberculeux, mais à du sérum de cheval préparé suivant la méthode de Vallée ou celle de Calmette (sérum antituberculeux). Il en conclut que la réaction B.-G. pratiquée avec la tuberculine de Calmette comme antigène permet de déceler très exactement l'existence d'anticorps tuberculeux dans les sérums. Il insiste sur ce point de technique que l'alexine doit être utilisée à doses faibles et croissantes, de telle sorte que la réaction, si minime soit-elle, ne passe pas inaperçue. Camus et Pagniez emploient la tuberculine précipitée; leurs résultats sont en général favorables à la méthode, mais pas toujours. Bezançon et Serbonnes ont appliqué la réaction au sérum de 150 malades.

Ils employaient comme antigène un mélange de bacilles morts et de tuberculine brute ; la réaction ne fut positive que dans les 2/3 des cas. Ils estiment qu'elle n'est pas d'un grand secours pour le clinicien, car elle peut donner des résultats positifs dans les formes guéries, et des résultats inconstants dans les formes manifestement en évolution. Il leur a paru aussi que la quantité d'anticorps contenue dans le sérum des malades

est soumise à de grandes variations, quelquefois d'un jour à l'autre, et il semble que leur diminution coïncide avec les rechutes apparentes de la maladie. Simon et Hans, en employant comme antigène la tuberculine de Calmette, ont obtenu nettement la réaction de fixation dans le sérum humain.

Dans tous ces essais c'est l'anticorps que les auteurs ont cherché. On peut aussi, en partant d'anticorps spéciques connus, chercher par le B.-G. si l'humeur à étudier contient un antigène tuberculeux. Kurt Meyer s'est demandé si dans les sérosités prélevées chez les tuberculeux (exsudats pleuraux ou liquide d'ascite) il était possible de mettre en évidence un antigène spécifique. Kurt Meyer employa comme anticorps un sérum agglutinant pour les bacilles tuberculeux. Il n'obtint que des résultats négatifs. Cela n'infirme pas le principe de sa méthode, puisqu'il était possible que le sérum agglutinatif employé ne contînt pas d'anticorps spécifique des antigènes contenus dans les liquides examinés.

Marmorek ayant à sa disposition un sérum antituberculeux riche en anticorps spécifiques a préconisé une méthode dont le principe est analogue et dont l'exposé fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE II

EXPOSÉ DE LA MÉTHODE DE MARMOREK

§ 1. — **Principe et technique**

La méthode de diagnostic de la tuberculose, indiquée récemment par M. Marmorek, est destinée à déceler la présence de foyers tuberculeux *en activité* dans l'organisme. D'après lui, la tuberculino-réaction de Koch et ses différentes variétés permettent de se prononcer avec certitude sur la présence de bacilles tuberculeux dans un organisme, mais ne fournissent aucune indication pourtant indispensable sur les rapports entre l'organisme et ceux-ci. Les bacilles sont-ils à l'état latent, ou en pleine activité et cause déterminante du processus morbide ? les réactions par la tuberculine ont lieu également dans ces deux cas. Comment dès lors savoir, en

présence des manifestations pathologiques douteuses, si les symptômes morbides sont dus à la tuberculose ou s'ils sont déterminés par une autre cause chez un individu porteur de bacilles latents.

Les moyens actuels de diagnostic biologique ne permettent pas de trancher cette alternative d'autant plus importante que nous savons actuellement que le bacille se trouve à l'état latent chez beaucoup d'individus, assistant ainsi sans y prendre part à toutes les manifestations pathologiques non tuberculeuses.

La méthode de Marmorek fournirait un moyen de constater dans la circulation la présence de la toxine tuberculeuse, produit de l'*activité* du bacille de Koch. Le point de départ de Marmorek fut sa propre conception de la pathogénie de la tuberculose.

Selon cette conception (1), les bacilles *en activité* émettent une toxine différente de la tuberculine. C'est cette toxine et non pas la tuberculine qui doit être recherchée. Le sérum antituberculeux de Marmorek, qui est l'anticorps de cette toxine, permettrait alors d'appliquer la méthode de B.-G. à la tuberculose.

Il était à supposer que, dans le cas de processus bacillaire avec retentissement sur l'économie générale, la toxine à chercher se trouve dans la circulation, et la réaction devait la déceler et dans le sérum et dans les urines : les investigations de M. Marmorek ont porté sur ces deux liquides organiques.

Technique de Marmorek. — On prend 0 cc. 15 de sérum, au 0 cc. 20 d'urine filtrée du malade à examiner :

---

(1) Marmorek. — Académie de Médecine, novembre 1903. — *Archiv. gén. de méd.*, n° 47, 24 nov. 1903.

on mélange avec 0 cc. 30 de sérum antituberculeux simple, c'est-à-dire provenant de chevaux dont le sérum n'est qu'antituberculeux (le sérum de Marmorek destiné au traitement des malades étant toujours antituberculeux et antistreptococcique [sérum double] à la fois).

Le complément nécessaire à la réaction est déjà présent dans le sérum à examiner ; il faut en ajouter sous forme de sérum frais de cobaye si le sérum à examiner est âgé de plus de deux jours, car le complément disparaît du sérum. Si le sérum provient d'une femme enceinte ou en couches, II gouttes de ce complément sont indispensables, car ce sérum en manque presque totalement. Dans le cas où on opère avec les urines, étant donné qu'elles ne contiennent pas de complément, on y ajoute I goutte de sérum de cobaye. On porte le tout à l'étuve à 37° pendant une heure.

Pour savoir si la fixation toxine-anticorps-complément s'est produite, on doit y introduire finalement un système hémolytique suivant les principes précédemment exposés. On ajoute donc 0 cc. 30 d'une dilution au 1/10 d'hématies de mouton et une certaine quantité de sérum de lapin hémolytique pour ce sang. La quantité de ce dernier sérum dépendra de son titre. Il en faut une quantité suffisante pour dissoudre ces hématies en 45 minutes. Un nouveau séjour de tout ce mélange à l'étuve à 37° pendant une heure nous renseignera sur la présence ou l'absence de l'antigène, c'est-à-dire de la toxine tuberculeuse dans le sérum ou les urines du malade. Si ces humeurs contiennent la toxine, celle-ci fixant le complément grâce à la présence de son anticorps, l'hémolyse n'aura pas lieu. Le liquide restera trouble, et plus tard, lorsque tous les globules seront déposés au fond, il reprendra sa couleur primitive jaune

citrin. En cas d'absence de cette toxine antigène, le complément restant alors libre produira l'hémolyse, caractérisée par un liquide limpide couleur vin de Bordeaux.

En examinant de près les phénomènes observés, Marmorek a pu constater soit une hémolyse totale, soit l'absence complète d'hémolyse, soit une hémolyse partielle. L'hémolyse totale indique l'absence complète de toxine tuberculeuse dans la circulation générale ; l'absence d'hémolyse a lieu chez le tuberculeux à intoxication prononcée avec fièvre élevée ou cachexie marquée ; l'hémolyse incomplète s'observe chez les tuberculeux à intoxication faible ou passagère avec peu ou pas de fièvre. Il y a toute une gamme d'hémolyses partielles suivant la quantité plus ou moins grande de toxine dans le sang ; plus l'hémolyse est faible, plus l'organisme est intoxiqué. Les tuberculoses locales sans répercussion clinique sur l'état général et apyrétique donnent l'hémolyse, la toxine arrêtée par les barrières locales n'étant pas encore versée dans la circulation générale ; mais la réaction décèlera même ces cas de tuberculose au début, où l'intoxication se manifeste par l'amaigrissement progressif, la fièvre vespérale faible. L'examen répété chez un même malade permettrait, d'après Marmorek, de se rendre compte, *grosso modo*, des variations quantitatives de la toxine et d'obtenir par là un certain indice au point de vue du pronostic.

§ 2. — Statistiques

Les recherches de Marmorek ont porté sur 600 personnes (chez 306 sur le sérum et chez 294 sur les uri-

nes). Les résultats de la réaction n'ont été en désaccord avec le diagnostic que dans 5 pour 100 environ de tous les cas (28 fois).

Dans quelques cas, la réaction a donné un arrêt de l'hémolyse et indiquait par conséquent une tuberculose que rien cependant ne faisait supposer. Quelquefois, les examens simultanés du sérum et des urines ont donné des résultats différents et qui ne pouvaient pas être expliqués, sauf dans un cas de cystite, sans intoxication générale, où la réaction faite avec le sérum fut négative et celle faite avec les urines positives. Quelques résultats discordants n'ont pas paru à l'auteur être imputables à un défaut de méthode : il y a assurément un certain nombre de malades chez lesquels l'hypothèse d'un foyer tuberculeux occulte, producteur des toxines, est vraisemblable.

Depuis la communication de Marmorek, Bergeron a confirmé l'exactitude du procédé et sa valeur clinique. Sur 213 cas, la méthode a donné 204 résultats conformes à la clinique. Le pourcentage des désaccords avec la clinique atteint 1,58 pour une série de 133 malades cliniquement tuberculeux, il est de 4,22 pour l'ensemble des sujets examinés.

Sur les 133 cliniquement tuberculeux, 131 ont donné soit une absence complète d'hémolyse, soit une hémolyse partielle. 2 seulement ont eu une hémolyse totale, tous deux étaient apyrétiques. 6 malades, soupçonnés tuberculeux sans qu'on puisse l'affirmer, ont donné divers degrés d'hémolyse, mais il n'y a pas à tenir compte de ces cas dont le diagnostic réel ne peut être contrôlé. Enfin, 74 malades non tuberculeux ont donné 67 hémolyses totales et 7 hémolyses partielles ; ce désaccord avec la clinique est resté inexpliqué.

Jacobson, élève de Marmorek, a modifié la technique de façon à déceler la présence de très faibles quantités de toxine en circulation.

Il semble logique d'admettre que l'antigène en faible quantité ne puisse détourner qu'une partie du complément mis en réaction ; la partie restée libre se dirige vers le groupement hémolysine-hématies, produit l'hémolyse et masque le groupement précédent antigène-anticorps. Il faut donc déterminer au préalable quelle est la dose minima d'alexine strictement nécessaire pour obtenir l'hémolyse en présence des urines d'individus sains (cette quantité dépend en pratique du pouvoir hémolytique du sérum lapin-mouton employé). Dans la réaction, c'est cette dose minima qu'il convient d'utiliser ; en effet, si peu d'alexine fixée par l'anticorps qu'il y ait, il n'en reste plus en liberté une quantité suffisante pour provoquer l'hémolyse. « Chez plusieurs bacillaires apyrétiques qui donnaient une hémolyse totale avec une goutte entière de complément, nous avons pu constater, en n'employant qu'une demi-goutte, un arrêt partiel ou total de l'hémolyse (1). » Sur 160 urines, Jacobson a, chez 68 non tuberculeux avec une demi-goutte d'alexine, 66 cas d'hémolyse totale et 2 hémolyses partielles (tumeur cérébrale et myocardite rhumatismale) ; chez 92 tuberculeux, dans 38 cas, l'hémolyse a été totalement ou partiellement arrêtée avec une goutte entière d'alexine ; dans 54 urines de bacillaires apyrétiques avec bon état général, on a eu l'hémolyse totale avec une goutte d'alexine ; or, avec une demi-goutte d'alexine, 38 de ces 54 cas ont eu l'hémolyse arrêtée totalement ou partiellement.

---

(1) Jacobson. — Soc. Biol., 15 janvier 1910.

« Ainsi la diminution de l'alexine a permis de diagnostiquer la tuberculose dans 38 cas sur 54 qui auraient échappé en employant une quantité double d'alexine. Ces expériences démontrent que, même dans les tuberculoses latentes où il n'existe cliniquement aucune intoxication générale, de faibles quantités de toxines peuvent se trouver quand même dans la circulation. La quantité de complément dévié étant proportionnelle à la quantité de l'antigène présent, ces faibles doses de toxine peuvent passer inaperçues en employant une goutte entière de complément, mais en n'employant qu'une 1/2 goutte on peut, dans un grand nombre de cas, déceler la présence de ces faibles intoxications. »

Marie et Beaussart (1), au cours de recherches sur la tuberculo-réaction en médecine mentale, ont appliqué dans quelques cas la réaction de Marmorek. Les résultats ont montré que les tuberculino-réactions (cuti, ophtalmo-réaction) ainsi que la séro-agglutination donnent des réactions comparables entre elles, alors qu'elles sont en désaccord avec la méthode de fixation du complément et avec la clinique. Dans 4 cas de méningite tuberculeuse le liquide céphalo-rachidien a fourni par le procédé de Marmorek trois résultats positifs ; or il est reconnu que la séro-agglutination fait en général défaut dans le cas de méningite tuberculeuse.

Enfin Castaigne et Gouraud (2) ont pu, dans un certain nombre de cas, vérifier la valeur de ce procédé de diagnostic, mais ils n'ont pas encore publié leur statistique.

---

(1) Marie et Beaussart. — Soc. méd. Hôp., 24 décembre 1909.

(2) Castaigne et Gouraud. — *Jour. Méd. Franç.*, 15 janvier 1910.

CHAPITRE III

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous divisons ce chapitre en deux paragraphes : dans le premier, nous décrivons sommairement les éléments biologiques qui nous servent de réactif ; dans le second, nous exposons les techniques différentes que nous avons essayées, dérivant toutes de la méthode initiale de Marmorek ; dans le troisième, enfin, nous indiquons les résultats auxquels nous sommes arrivée, quant à la valeur diagnostique du procédé ; ce troisième paragraphe sera appuyé d'une statistique dressée sous forme de tableaux.

§ 1. — Obtention et description des réactifs biologiques

A) Antigène. — *Urines.* — Elles sont employées fraîches et filtrées. Au delà de 24 heures après l'émission,

les urines ne donnent pas une réaction sur la valeur de laquelle on puisse compter. La filtration doit être exacte, la réaction étant délicate à observer dans un liquide trouble.

B) Anticorps. — *Sérum antituberculeux.* — Nous utilisons le sérum antituberculeux de Marmorek, « sérum simple », c'est-à-dire provenant de chevaux qui n'ont été immunisés que contre les bacilles tuberculeux. Le sérum thérapeutique de Marmorek ne peut pas servir, étant à la fois antituberculeux et antistreptococcique, c'est-à-dire renfermant au moins deux anticorps. Ce sérum est préalablement chauffé à 56° pendant 10 minutes pour détruire le complément.

C) Complément. — *Sérum alexique.* — Nous utilisons du sérum frais de cobaye, obtenu aseptiquement par saignée de la carotide au moyen de tubes de verre effilés en pointe aiguë et stérilisés. Le sang est conservé dans le tube pendant 24 heures ; au moment de pratiquer la réaction, on sépare le sérum du caillot. Au cours des expériences que nous avons faites dans le laboratoire de M. le professeur Rodet, nous avons centrifugé le sérum alexique pour le débarrasser de tout élément cellulaire.

D) Globules rouges. — On recueille aseptiquement du sang de mouton le jour même de l'expérience, on défibrine sur perles de verre. Ce sang défibriné est dilué au 1/10. Dans le laboratoire du professeur Rodet nous obtenons les globules par centrifugation et lavages répétés dans l'eau salée à 8/1000. On débarrasse ainsi les globules du sérum dans lequel ils baignaient.

Le culot de la dernière centrifugation est dilué au 1/20 dans l'eau salée physiologique. Nous avons à plusieurs reprises utilisé des globules conservés depuis 24 ou 48 heures à la glacière ; les résultats ne nous ont pas paru modifiés de ce fait.

E) Sérum hémolytique. — Nous employons du sérum lapin-antimouton préparé suivant le procédé indiqué par M. Jacobson (1), chef de laboratoire de M. Marmorek : on injecte tous les 3 jours dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin 3 cc. de sang de mouton défibriné et non lavé ; à partir de la troisième injection, l'animal est complètement anesthésié à l'éther, de façon à éviter les phénomènes aigus d'anaphylaxie qui sont en général mortels. On peut ainsi injecter l'animal jusqu'à huit fois, mais c'est en général après cinq injections et huit jours après la dernière que l'animal est saigné. Le sérum dilué au 1/10 dans l'eau physiologique et filtré sur filtre Chamberland peut se conserver plusieurs mois. Son pouvoir hémolysant est tel que 0 cc.0002 peuvent dissoudre environ 0 cc.2 de globules en dilution au 1/10. A cette dilution on peut se dispenser de chauffer le sérum, la quantité d'alexine qu'il contient étant extrêmement minime.

§ 2. — Modes d'application du procédé

Nous avons d'abord suivi rigoureusement la technique initiale de Marmorek. Les doses employées sont : anti-

(1) Jacobson. — Soc. Biol., 9 avril 1910.

gène 0 cc. 3 (soit 3 divisions d'une pipette de 1 cc. divisée au 1/10) ; sérum antituberculeux 0 cc. 3 ; sérum alexique I goutte (nous diluons habituellement à 1/2 avec de l'eau physiologique, et mesurons avec une pipette spéciale divisée au 1/20 de centicube, soit 2 divisions) ; globules rouges de mouton 0 cc. 3 (de la dilution au 1/10) ; sérum hémolytique (la dose à employer dépend du titrage de ce sérum ; nous déterminions au préalable la quantité d'hémolysine nécessaire pour hémolyser 0 cc. 3 de globules rouges à 1/10 en présence de 0 cc. 3 d'urine normale en 25-30 minutes de séjour à l'étuve à 37°, et ce titrage était fréquemment répété) (Tableau VII). En général nous utilisions 0 cc. 3 d'hémolysine en dilution à 1/500.

Nos expériences se faisaient en deux temps. Dans un petit tube de verre stérilisé nous mélangions dans l'ordre suivant : l'urine, le sérum antituberculeux, le sérum alexique. Le tube est mis à l'étuve à 37° pendant 45 minutes.

C'est le temps de fixation du complément. Ensuite nous ajoutons globules rouges, puis sérum hémolytique, et nous remettons à l'étuve à 37° pendant environ 25-35 min. en moyenne ; un tube témoin préparé dans les mêmes conditions avec une urine normale nous permettait d'ailleurs de déterminer la durée exacte du second séjour à l'étuve : ce séjour durait le temps nécessaire à l'hémolyse dans le tube témoin. Si l'hémolyse est produite, le contenu du tube est uniformément coloré en rouge Bordeaux et transparent. Si l'hémolyse ne s'est pas faite le liquide est trouble, il y a vers le fond un dépôt de globules et le liquide surnageant tend à devenir jaune clair.

Nous avons aussi appliqué la modification de techni-

que due à Jacobson. Elle consiste dans l'emploi d'une demi-goutte de sérum alexique de façon à éviter l'hémolyse qui pourrait être produite par l'excès d'alexine dans le cas où l'antigène en faible quantité ne suffirait pas à fixer tout le complément apporté par une goutte entière. En pratique nous préparions deux tubes : l'un avec II gouttes de la dilution de sérum alexique à 1/2, l'autre avec 1 goutte seulement.

Dans le laboratoire de M. le professeur Rodet nous avons encore modifié divers points de la technique. Nous avons jugé préférable d'utiliser l'alexine vieillie (de 8-15 jours) au lieu d'alexine fraîche, ainsi que l'avaient indiqué Nicolle et Pozersky). En effet l'alexine vieillie est plus stable ; son pouvoir alexique ne varie pas pendant la durée de la réaction, comme il arrive pour l'alexine fraîche. En outre notre alexine est centrifugée de façon à éviter la présence d'éléments cellulaires. Les globules rouges sont débarrassés de toute trace de sérum (c'est-à-dire d'alexine) par centrifugation, lavages, de façon à assurer le titrage exact de l'alexine totale qui entre dans la réaction.

Ensuite nous avons entrepris un certain nombre d'expériences ayant pour but de fournir à la technique une base rationnelle et, par là, de nous éviter les tâtonnements et l'arbitraire. Il s'agissait surtout de déterminer les doses optima des réactifs, de façon à éliminer, dans la mesure du possible, les causes d'erreur dans les applications pratiques.

1re série (Voir à la fin du travail les tableaux I et IV). — Détermination des doses minima et optima de sérum hémolytique et d'alexine fraîche pour obtenir l'hémo-

lyse totale d'une quantité invariable de globules en un temps convenable.

(Tableau I). Nous avons choisi, comme durée convenable d'expérience, la période entre 20 et 35 minutes de séjour à l'étuve, de façon à éliminer les réactions trop rapides (difficiles à observer avec certitude) et les réactions trop lentes. La conclusion est que les tubes 1, 5, 6, 7, 10, 15 sont à rejeter. A la rigueur, le tube 14 pourrait aller, mais on est peut-être un peu trop à la limite de l'alexine.

Les volumes totaux de tous les tubes ont été égalisés par l'adjonction d'eau physiologique pour donner plus de régularité à l'allure générale des résultats.

(Tableau IV). Même expérience, les doses respectives des éléments sont simplement changées. Résultats analogues.

2e série (Tableaux II et V [ce dernier a été égaré]). Nous avons cherché si, aux doses habituellement employées, le sérum de Marmorek était susceptible à lui seul d'empêcher ou de retarder l'hémolyse.

(Tableau II). Nous avons cherché à déterminer le retard apporté à la réaction dans les conditions du tableau I par l'adjonction d'une quantité *invariable* de sérum de Marmorek. Dans tous les tubes, sauf un, l'hémolyse ne s'est produite qu'avec un retard allant à peu près de 4 à 20 minutes, suivant les tubes. Il semble donc que le sérum de Marmorek agisse *comme s'il immobilisait en partie l'activité de l'alexine ou peut-être du sérum hémolytique*. Toutefois, ce retard ne paraît pas considérable.

(Tableau V [égaré]). Même expérience visant le même

but, mais pratiquée avec des proportions différentes des réactifs (dans les conditions du tableau IV).

(Tableau VIII). Détermination du retard apporté à la réaction par l'addition de doses *progressivement croissantes* de sérum de Marmorek à un *mélange invariable de globules, hémolysine et alexine fraîche.* Ce mélange était fait dans les proportions optima déterminées par les expériences précédentes et les résultats ont été enregistrés au même moment pour tous les tubes. *En présence de fortes doses de sérum de Marmorek l'hémolyse ne se produit pas. A la dose de 0 cc. 3* (dose habituellement employée par nous dans nos expériences) *sans adjonction de l'antigène l'hémolyse se produit parfaitement.*

3e *série.* — Nous avons recherché si les urines prises isolément étaient susceptibles d'empêcher ou de retarder l'hémolyse. Les expériences faites dans ce but se trouvent dans les tableaux III et VI. Nous avons opéré dans ces expériences avec des urines normales.

(Tableau III). Détermination du retard apporté à la réaction dans les conditions du tableau I par l'adjonction d'une quantité invariable d'urine normale. L'hémolyse est très retardée ; elle a été absente dans douze tubes après 1 heure 10 m., dans trois seulement elle a été presque totale : ce sont ceux où les proportions d'alexine et de sérum hémolytique étaient les plus fortes.

(Tableau VI [égaré]). Mêmes expériences, mais avec des proportions différentes des réactifs (dans les conditions du tableau IV).

La conclusion est la suivante : *L'urine elle-même, seule, retarde aussi le phénomène de l'hémolyse plus que ne le fait le sérum et sans intervention des processus spécifiques tenant à la présence des produits*

tuberculeux. Il est possible que certaines urines, fussent-elles non tuberculeuses, empêchent toute hémolyse.

Il importerait donc, pour chaque urine inconnue, de trouver la quantité minima de sérum hémolytique et d'alexine nécessaire pour obtenir l'hémolyse d'une quantité définie de globules en présence de cette urine seule dans un temps considérable ; pour cela, il faudrait mettre à l'étuve des tubes contenant pour une même dose d'urine et de globules des quantités différentes de sérum hémolytique et d'alexine, sans ajouter de sérum anticorps. Au bout du temps convenu, nous examinons nos tubes : *celui dans lequel la dose d'alexine et de sérum hémolytique a pu provoquer l'hémolyse, nous indique la dose de ces réactifs que nous devrons employer par la suite sans avoir à redouter les causes d'erreur résultant de l'action retardante de cette urine*. Il nous paraît rationnel de faire les expériences sur les urines inconnues dans l'ordre suivant :

1° *Titrage préalable du pouvoir alexique pour la série des observations à effectuer le jour même* (tableau *a*). Ce titrage est nécessaire, le pouvoir alexique variant chaque jour même avec les alexines vieillies. On prend pour base les doses optima d'hémolysine et d'alexine déterminées dans le tableau I, par exemple, et on varie les doses de d'alexine suivant qu'elle est plus ou moins vieille. Ceci nous donne *la quantité minima d'alexine nécessaire pour hémolyser la quantité donnée et fixe de globules rouges* (dans notre cas particulier 0 cc. 2 à 1/20).

Tableau a

Quantité minima d'alexine nécessaire (n) *pour les expériences du jour même*

Globules rouges de mouton à 1/20 = 0,2 cc.
Hémolysine à 1/500 = x (0,2, 0,3, 0,4 cc.) déterminé par l'essai du tableau I.
Alexine = 1 goutte ou 1/2 goutte (ou doses plus ou moins fortes suivant que l'alexine est plus ou moins vieille, soit 2 gouttes, 1 goutte, 1/2 goutte, soit 3 gouttes, 2 gouttes, 1 goutte.
Eau salée = q. s. pour volume choisi (1 cc. 5 par exemple) et égale dans tous les tubes.

Ensuite faire deux essais pour chaque urine.

2° *Essai préliminaire.* — On cherche la dose d'alexine et de sérum hémolytique nécessaire pour que l'hémolyse se fasse en présence de l'urine à étudier *seule et dans un temps déterminé.* On n'ajoute pas de sérum de Marmorek. On détermine ainsi les proportions des réactifs qui éliminent la cause d'erreur résultant de l'action empêchante de certaines urines.

Tableau b

Recherche de la dose d'alexine et de sérum hémolytique nécessaire pour que l'hémolyse se fasse en présence de l'urine à étudier seule *et dans un temps déterminé*

Numéros des tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	cc.	cc.	cc.	cc.	cc.	cc.	cc.	cc.	cc.
Urine	0, 3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Hémolysine	x (=0,2 ?)	$x + 0,1$	$x + 0,2$	x	$x + 0,1$	$x + 0,2$	x	$x + 0,1$	$x + 0,2$
Alexine	n (1/2 g.?) déterminé par l'essai du tableau précédent	n	n	$n + 0,1$	$n + 0,1$	$n + 0,1$	$n + 0,2$	$n + 0,2$	$n + 0,2$
Globules rouges de mouton	0,2 à 1/20	0,2 à 1/20	0,2 à 1/20	0,2 à 1/20	0,2 à 1/20	0,2 à 1/20	0,2 à 1/20	0,2 à 1/20	0,2 à 1/20

Eau salée, q. s. pour 1 cc. 5 par exemple. (Il est préférable pour l'exactitude des résultats d'opérer toujours sur le même volume.)

3° *Essai définitif.* — S'étant assuré de doses d'alexine-sérum hémolytique nécessaires en présence d'une urine à examiner pour obtenir l'hémolyse indépendamment de l'adjonction d'anticorps, on fait l'essai définitif avec la technique habituelle. On prend les doses qui ont permis l'hémolyse en présence de l'urine seule. Si donc l'hémolyse se produit en présence d'une quantité trouvée d'alexine et de sérum hémolytique et que cette hémolyse soit arrêtée par l'addition de sérum anticorps, nous dirons qu'il y a une véritable déviation du complément, que nous nous trouvons en présence d'une réaction probante, positive, et nous poserons le diagnostic de tuberculose sans craindre de confondre avec une pseudo-réaction non spécifique et qui tient peut-être à des propriétés spéciales de l'urine d'ordre physico-chimique par exemple.

Tableau c

Urine	0,3 cc.
Sérum de Marmorek	0,3 cc.
Alexine	q. s.
Globules rouges	0,2 cc. à 1/20
Hémolysine	q. s.
Eau q. s. pour égaliser le volume.	

Si les urines proviennent d'un sujet sain, on est certain que l'hémolyse pourra se faire. (L'action retardante du sérum antituberculeux aux doses faibles utilisées est négligeable.)

Nous n'avons pas eu jusqu'ici la possibilité d'exécuter intégralement les projets des expériences rapportés dans les tableaux **a, b, c.**

Néanmoins, sur un certain nombre de malades obser-

vés dans le service de M. le professeur Carrieu, nous avons appliqué partiellement cette méthode (tableaux W, X, Y, Z) :

Expérience préliminaire. — Dans une expérience préliminaire, nous avons usé de doses croissantes d'hémolysine et d'une dose constante d'alexine, pour obtenir l'hémolyse de 0 c.c.2 de globules rouges de mouton dilués à 1/20 en présence d'urine seule et sans adjonction de sérum de Marmorek.

Expérience définitive technique habituelle avec la dose favorable d'hémolysine déterminée dans l'expérience préliminaire.

§ 3. — Applications personnelles au diagnostic. — Statistique

Nous avons pratiqué (tableaux de H à Z' et tableaux AA, BB) la réaction un nombre total de 482 fois sur 272 échantillons d'urine : 249 fois avec la technique initiale de Marmorek, 210 fois avec la modification de Jacobson et 23 fois avec notre modification personnelle. Voici l'indication des résultats que nous avons obtenus en comparaison avec des résultats de l'analyse clinique.

Nos sujets se divisaient en 4 séries : 1° des tuberculeux cliniques, 122 ; 2° des malades non tuberculeux, 88 ; 3° des malades suspects de tuberculose sans diagnostic ferme clinique, 6 ; 4° des sujets normaux, 56.

Sur ces 122 *tuberculeux* nous avons appliqué la méthode initiale de Marmorek 114 fois. Nous avons trouvé la réaction positive 85 fois, soit 74,5 °/₀. Ces urines contenaient donc des antigènes tuberculeux. Dans 29 cas, il y eut désaccord entre les réactions et la clinique : la

réaction était donc négative dans 25,5 % de cas. De ces 29 cas, la plupart étaient apyrétiques et porteurs de lésions locales, beaucoup d'ordre chirurgical. Nous avons alors appliqué la modification de Jacobson à 91 cas, pris dans la même série : le nombre de désaccords est tombé à 14, soit 15 %. Les réactions positives étaient au nombre de 77, soit 85 %. La technique initiale de Marmorek semble laisser échapper un certain nombre de diagnostics pour lesquels la modification de Jacobson apporte plus de précision. Nous avons appliqué notre modification personnelle à 8 tuberculeux observés dans le service de M. le professeur Carrieu. La réaction fut positive 8 fois.

Dans la série de 88 malades *non tuberculeux* nous avons appliqué la méthode initiale de Marmorek 79 fois. Il y a eu défaut d'hémolyse (réaction positive) 4 fois, soit 5 %. Ce faible nombre ne nous paraît pas excéder les chances d'erreur d'un diagnostic clinique de non-bacillose. Les réactions négatives dans cette série de malades et avec la même méthode atteignent le chiffre de 75, soit 95 %. La modification de Jacobson a été pratiquée à ces malades non tuberculeux, le nombre total de 71 fois; résultats : 5 réactions positives, soit 7 %, et 66 réactions négatives, soit 93 %.

Notre modification a été appliquée à 9 malades non tuberculeux, dont 8 réactions positives et une négative.

Parmi les 6 *suspects*, nous avons appliqué la méthode initiale de Marmorek 5 fois; 4 ont donné la réaction négative et 1 positive.

Pour les mêmes malades la modification de Jacobson a donné 3 résultats positifs et 2 négatifs.

Notre modification appliquée à un malade suspect a donné un résultat positif.

Parmi les malades suspects ayant donné la réaction

positive, l'un était étiqueté embarras gastrique fébrile, l'autre bronchite.....

Sur les 56 urines *normales*, le procédé initial de Marmorek a été appliqué 51 fois avec un résultat toujours négatif. En suivant la technique de Jacobson, nous avons eu, sur le nombre total de 43 urines normales, 1 cas de non-hémolyse. Comme il s'agissait là d'une personne d'une parfaite santé, nous avons cherché s'il n'y avait pas de cause d'erreur, et c'est ainsi que s'était confirmée notre supposition sur l'influence retardante de certaines urines pouvant aller jusqu'à l'arrêt de la réaction, si le complément ou l'hémolysine (?) sont employés à dose insuffisante. Notre modification personnelle a été appliquée à 5 urines normales, avec 5 résultats négatifs.

Chez quelques malades où nous avons pratiqué la réaction à plusieurs reprises, nous n'avons pas toujours obtenu des résultats identiques. Cela confirme la remarque de Bezançon et Serbonnes sur l'élimination intermittente des toxines tuberculeuses. Il y a peut-être là l'occasion de recherches sur le rôle pronostique de la réaction ; nous n'avons pas actuellement de données sur ce point, mais nous nous proposons de diriger dans ce sens des recherches ultérieures.

CHAPITRE IV

APPRÉCIATIONS ET CONCLUSIONS

L'ensemble de nos recherches nous amène à formuler les réflexions suivantes :

La valeur du principe sur lequel repose la méthode de B.-G., et son application particulière par Marmorek, nous paraît hors de discussion. Nous admettons donc qu'elle peut déceler la présence d'antigène tuberculeux dans les liquides examinés. La réaction de Marmorek est *spécifique :* en dehors des cas de tuberculose la réaction reste négative, les cas contradictoires sont très peu nombreux, ils ont la valeur de simples exceptions et ne peuvent pas être groupés d'une façon systématique. Au point de vue des applications cliniques on peut compter sur cette spécificité ; cependant, en se plaçant sur le terrain théorique, il serait bon de mettre cette

spécificité à l'épreuve en répétant la réaction avec substitution au sérum antituberculeux (anticorps) d'autres sérums spécifiques ou indifférents ; on pourrait ainsi établir d'une façon indiscutable si l'anticorps spécifique de la tuberculose est indispensable à l'obtention d'une réaction positive.

Il serait bon de contrôler si la présence de l'hémolyse avec les urines tuberculeuses ne peut pas être attribuée aux divers éléments mis en présence à la suite par exemple de contaminations accidentelles qui fausseraient toute une série d'expériences. On pourrait donc faire des tubes de contrôle : l'un contiendrait le système hémolytique + sérum de Marmorek ; un autre système hémolytique + urine (ce tube est celui de l'essai préliminaire de nos derniers tableaux). Un troisième : système hémolytique + urines + sérum spécifique *autre* que le sérum de Marmorek, sérum antityphique par exemple ; un quatrième système hémolytique seul. On ferait ce tube de contrôle pour toutes les urines à examiner.

La réaction par la méthode de Marmorek nous a paru indiquer les cas où *les foyers tuberculeux sont en activité* : par exemple dans un cas de méningite tuberculeuse guérie nous avons obtenu une réaction négative, alors que plusieurs autres méningites tuberculeuses nous ont donné une réaction franchement positive. Elle se produit lorsqu'il y a élimination de toxines, ce qui suppose un foyer actif qui les élabore dans l'organisme. Les résultats positifs ont une valeur clinique presque absolue ; ils permettent souvent de trancher un diagnostic clinique douteux (pour les tuberculoses chirurgicales par exemple), mais il n'en est pas de même des résultats négatifs. L'absence de réaction ne peut suffire à

faire rejeter un diagnostic clinique de tuberculose. Il semble que les tuberculoses locales avec intoxication générale réduite au minimum, apyrétiques sans amaigrissement ni retentissement quelconque sur l'état général, ne livrent pas à l'urine assez de toxine pour qu'elles soient dans les limites de sensibilité de la réaction. Les tuberculoses au début sont dans le cas des tuberculoses locales : elles ne donnent pas ou rarement la réaction. Celle-ci n'est franchement positive qu'à une époque où malheureusement le diagnostic clinique n'est souvent que trop certain. Il faut donc chercher à accroître la sensibilité de la méthode afin de la rendre applicable d'une façon de plus en plus précoce. Jacobson a essayé d'étendre la sensibilité de la réaction en diminuant la dose d'alexine utilisée ; il espérait ainsi éviter de laisser dans le réactif un excès d'alexine non fixée, masquant la quantité fixée. Mais on peut être conduit, en appliquant cette méthode, à subir la cause d'erreur qui provient de l'action retardante de certaines urines qui semblent détourner par elles-mêmes (indépendamment des actions spécifiques) une partie du complément mis en jeu. On est donc pris entre deux alternatives : 1° méconnaître une tuberculose minime, parce que les toxines ont été insuffisantes à fixer le complément ; 2° croire à de la tuberculose chez un sujet sain parce que les urines de ce sujet ont rendu inutilisable pour la réaction une partie du complément.

Il résulte de tout cela que la méthode de diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément (méthode de Marmorek) est extrêmement intéressante au point de vue des études biologiques ; au point de vue clinique, elle est encore susceptible de perfectionnement. Elle est spécifique et capable d'éclairer un diagnostic douteux. Elle

a sur le tuberculino-diagnostic l'avantage de traduire la lutte actuelle de l'organisme contre le bacille de Koch.

Enfin un précieux avantage du procédé que nous venons d'étudier est le fait que tout se passe en dehors du malade : la réaction peut être renouvelée un grand nombre de fois sur le même malade sans qu'il en résulte pour lui aucune gêne, ce qui n'est pas le cas, croyons-nous, des examens qui nécessitent des prises de sang, des diagnostics pratiqués avec les diverses modalités de la tuberculino-réaction.

Elle peut être faite à l'insu du malade et il n'est pas douteux que l'on évite par là la mise en jeu d'un facteur moral dont l'importance chez les tuberculeux n'est certainement pas négligeable.

BIBLIOGRAPHIE

Altmann et Schutz. — De l'emploi des extraits microbiens obtenus par l'antiformine pour servir d'antigène lors de fixation du complément (Zeitch. für Immun., juillet 1909, p. 98).

Arapoff. — Réaction hémolyt. de Bordet en clinique chirurgicale (Arch. russes de chirurgie, janvier 1909).

Armand Delille. — Méthode simplifiée de déviation du complément à la tuberculine (Compte rendu Soc. biologie, 1909, p. 155).

— Déviation du complément par les séances antitoxiques en présence des toxines correspondantes (Compte rendu Soc. de biologie, nov. 1908).

— Anticorps, antigènes et déviation du complément. Monographies cliniques (Masson, éditeur).

— L'anaphylaxie et les réactions cliniques. Monographies cliniques.

— Déviation du complément par la tuberculine et cuti-réaction (C. R. Société de biologie, juin 1909).

— La réaction de Wassermann dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux (Soc. méd. des hôpitaux, 1907).

Aschenheim (E.). — Uber die naturlichen hœmolytichen Zwichenkörper der menchlichen Blutes (Central. blatt f. Bacteriologie, 1909).

Bauer. — Munch. med. Woch., 12 janvier 1909, p. 71.

Bauer et Meier. — Sur la technique et la signification clinique de la méthode de Wassermann (Wien. klin. Woch., 1908).

Bergeron. — Comptes rendus des séances de la Société de biologie (Séance du 29 décembre 1909).

— Presse médicale, 1er janvier 1910.

Besredna. — Du traitement préventif de l'anaphylaxie (Rapport au Congrès de Budapest, 28 août-4 septembre 1909, section IV).

— Les hémolysènes bactériennes (Bul. I. Pasteur, 1903, p. 547-579).

— Présence d'une substance spécifique dans le sérum des animaux tuberculeux (Bull. I. Pasteur, p. 749).

— Séro-diagnostic de la tuberculose (Bull. I. Pasteur, p. 232, 356, 483, 547, 631, an. 1903).

— Méthode du détournement du complément pour le diagnostic de la fièvre typhoïde (Journal de physiologie et de pathologie générales, p. 555, an. 1907).

— Nouvelle méthode diagnostique par la tuberculine (Journal de phys. et de path. générales, p. 706, an. 1907).

— Diagnostic expérimental (Journal de pathologie et physiologie, p. 1141-1144, an. 1907).

— Journal de physiologie et de pathologie générales, an. 1908, p. 188, 1191, 1192, 1196, 1207, 182, 1203, 791, 587, 785.

— Journal de physiologie et de pathologie générales, an. 1910, p. 547, 1161, 1068, 1083, 755, 366, 369, 1004, 1003, 984, 547, 762, 548, 763, 550.

Bessedka. — Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval (An. de l'I. Pasteur, juin 1908.

Bezançon (I.-F.) et V. Griffon. — An. I. Pasteur, 1900.

Bezançon et Serbonnes. — Recherches sur les anticorps tuberculeux (C. R. Société de biologie, 20 novembre 1909, p. 548).

— Etudes sur les anticorps tuberculeux. 1er mémoire.-Réaction de fixation.

— 2e mémoire. Précipitation, agglutination et cuti-réaction de physiologie et de pathologie générales, t. XI, n° 6, 15 novembre 1909.

Blachko. —

Blank. — De l'utilité de la réaction de Wassermann pour les indications du traitement antisyphiliques (Berl. med. Woch., septembre 1909).

Bordet. — Annales de l'Institut Pasteur, 1899 et 1901.

— Adaptation des virus aux organismes vaccinés (An. I. Pasteur, t. VI, p. 328).

— Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés (An. I. Pasteur, t. IX, p. 462).

— Recherches sur la phagocytose (An. I. Pasteur, t. X, p. 104).

— Sur le mode d'action des sérums préventifs (An. I. Pasteur, t. X, p. 193).

— Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique (An. I. Pasteur, t. XI, p. 177).

— Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné (An. I. Pasteur, t. XII, p. 688).

— Sur le mode d'action des sérums cytolytiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum (An. I. Pasteur, t. XV, p. 305).

— Sur le mode d'action des antitoxines sur les toxines (An. I. Pasteur, t. XVII, p. 161).

— Les propriétés des antisensibilisatrices et les théories de l'immunité (An. I. Pasteur, t. XVIII, p. 333).

— Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques (An. I. Pasteur, p. 257).

Bordet (J.) et Gay. — Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine (An. I. Pasteur, t. XX, p. 467).

Bordet et Gengou. — Recherches sur la coagulation du sang (2 mémoires), t. XVII, p. 822.

— Annales Inst. Pasteur, 1901-1902.

— Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens (An. I. Pasteur, t. XV, p. 289).

— Comptes rendus de l'Acad. des sciences, t. CXXXVII, séance du 3 août 1905, p. 351-353.

Calmette (H.) et L. Massol. — Sur les conditions d'obtention de réaction de de déviation de l'alexine (Bordet et Gengou) avec les antigènes et les anticorps tuberculeux (C. R. Société biologique, p. 528, 13 novembre 1909).

Camus (Jean) et P. Pagniez.—Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux (Société de biol., 6 juillet, 1901).

— Annales I. Pasteur, t. XXII, 25 juillet 1908.

Castaigne et Gouraud. — Les urines des tuberculeux (Journal médical français, 15 janvier 1910).

Christian (M.) und Stephanie Rosenblatt, — Untersuchungen ueber tuberkulose Antikoerper und immuntät (Munch. med. Woch., t. LV, 29 septembre 1908).

Citron (Julius). — Berlin, klin. Woch., 1907, p. 1135-1141.

Dembinsky. — Comptes rendus Soc. de biologie, t. LVII, 3 décembre 1904, p. 502-504.

Dopfer (Ch.). — Les données nouvelles sur la méningite cérébro-spinale épidémique et son agent spécifique (Bull. I. Pasteur, n° 22, 30 novembre 1909).

Eitner (E.). — Zur Frage der Anwendung des Komplementbindungs reaction auf Lepra (Wien. klin. Woch., 1908, t. XXI, n° 29, p. 729).

Foix (Ch.) — Méthode simplifiée des réactions de fixation (C. R. Soc. biol., 19 juillet 1909.

Frederick (P.) et Gay. — Déviation de l'alexine dans l'hémolyse (An. I. Pasteur, 1905, p. 593).

Friedberger (E.). — De la manière de conserver les compléments (Bull. I. Pasteur, p. 83, 1908).

Gengou. — Sensibilisatrices des sérums actifs (An. I. Pasteur, 1902, p. 734).

Haendel. — Contribution à la question de la déviation du complément (J. physiol. et pathologie générales, 1908, p. 11-12).

Hans. — Thèse de Nancy, 12 juillet 1909.

Harald Boas und G. Hauge (Copenhague). — Zur Frage des Komplementablenkung bei Scarlatina (Berl. Klin. Woch., 24 août 1908, pp. 1566-1567).

Hartoch et Jakimoff (Saint-Pétersbourg). — Recherches sur la disparition du complément dans les trypanosomiases expérimentales (Bull. I. Pasteur, p. 960, an. 1908).

Jacobson. — Sur le diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément (Méthode de Marmorek).

— La narcose dans la préparation des sérums hémolytiques (C. R. Société biologie, séance du 9 avril 1910).

Kraus et Schiffmann. — Origine des anticorps (Ann. I. Pasteur, p. 225).

Kurt Meyer. — (Inst. hyg. und bacter. Universit. Strasburg) Ueber die Werwendbarkeit der Komplementlindungsmethode zur Diagnose tuberculoser Exsudate (Deutsch. mediz. Woch., 14 mai 1908, p. 868-869).

Laub et J. Novosny. — Uber Komplementbindende Substanzen bei Tuberculose (Wien. klin. Woch., 5 août 1909).

Landouzy. — Leçon d'ouverture de la clinique médicale de Laennec, 31 janvier 1902 (Presse médicale, 1902).

Le Sourd. — Thèse, 1902.

Ludke. — Munch. med. Woch., 1908, n° 15-16.

Marie (de Villejuif) et Beaussart. — Tuberculo-réaction en médecine mentale (Société médicale des hôpitaux, séance du 24 décembre 1909).

Marie et Levaditi. — Anticorps syphilitiques (An. I. Pasteur, 1907, p. 138.

Marie (de Villejuif) et Zevaditi. — Sur la réaction des anticorps dans la paralysie générale et le tabes (Bull. Soc. méd. hôpitaux, déc. 1906).

— An. I. Pasteur, 1907.

Markl. — Uber die Antikörper des Meningococcus (Central. f. Bacter. orig. t. XLV, 24 octobre 1907, pp. 175-178).

Marmorek. — Presse médicale (N° 2, 6 janvier 1909).

— Communication faite à l'Académie de médecine (Séance du 17 novembre 1909).

— Archives générales de médecine, n° 47, 24 novembre 1909.

Massol (L.) et V. Grysez. — Sur les variations du pouvoir alexique du sérum frais de cobaye (C. R. Société biologie, séance du 9 avril).

Morgenroth (J.) und Lidia Rabinovitsch. — Deutsche mediz. Woch., 2 mai 1907, p. 705-709.

Muller et Oppenheim. — Les anticorps dans le sang des individus atteints de blennorragie (Wien. klin. Woch., 1906, vol. XIX, n° 29).

Nicolle. — Une conception générale des anticorps (Annales de l'Institut Pasteur, 1908).

Nicolle. — Les anticorps normaux (An .I. Pasteur, t. XXII, janvier-mars).

Nicolle et Pozersky. — Annales de l'I. Pasteur, t. XXII, n° 1, 25 janvier 1908, p. 37.

Nicolle, Pozerski, Alt. — Une conception générale des anticorps (An. de l'I. Pasteur, 1908).

Pagniez. — Thèse Paris, 1902.

Rieux et Sacquepée. —

Rolle (W.) et P. Chatiloff (Inst. mal. infect. Bern). — Untersuchungen uber Komplementbindung bei Recurrenserkrankungen des Menschen und experimentale Recurrensspirochätose der Mäuse und Raten (Deutche med. Woch., 2 juillet 1905, pp. 1176-1178).

Sachs. — Ergebnisse de Zumbarsch et Ostertag. Wiesbaden, 1906.

Sachs (H.) et J. Bauer. — Action combinée de plusieurs amboceptеurs (Bull. I. Pasteur, p. 82, 1908).

Schleissner (F.) (Prague). — Zur Frage der komplement bindung bei Scharlach (Wien. klin. Woch., 1908, t. XXI, n° 40, pp. 1375-1376).

Sicre (A.). — Sensibilisatrice spécifique dans les sérums des animaux traités par M. Melitensis et chez les malades (J. phys. et pathol. 1908).

Sigismund Kohn (Hôpital Urban Berlin). — Ueber Komplementbindende Tuberculose. Anticörper und ihre Reziehungen zur Tuberkulin-reaction (Berlin. klin. Woch., 13 juillet 1908, pp. 1309-1311).

Simon et Hans. — Recherche des anticorps tuberculeux dans le sérum humain par la méthode de déviation du complément (C. R. Société de biologie, 12 mars 1909).

Slatinéano (A.) et Danielopol. — Sérum antituberculeux et fixation du complément. Réunion biol. de Bucarest (C. R. Société Biologie, t. LXIV, p. 772, 16 avril 1908).

— Bull. I. Pasteur, 407, 1909.

— C. R. Société de biologie, 14 décembre 1908.

— Présence du fixateur dans les exsudats pleuraux et péritonéaux d'origine tuberculeuse. (Réunion biologique de Bucarest, dans C. R. S. biologie, t. LXVI, p. 485, 11 février).

Vallée. — Recherches sur l'immunisation (Ann. I. Pasteur, t. XXIII, 9 septembre 1909, p. 665).

Wassermann et Muck. — Deutsche med. Woch., 1906, p. 448-454.

Wassermann, Nusser und Brucke. — Eine serodiagnostiche Reaction bei Syphilis (Deutsche medicinische Wochenschrift, mai 1906.

— Zeitschrift für Hygiene, 1906.

Wechselmann und Meier. — Vassermannche Reaction in einem Falle von Lepra (Deutsche med. Woch., 23 juillet 1908, pp. 1940-1942).

Weil et Nakayama. — Munch. med. Woch., 1906, n° 21.

Widal. — Bulletin de l'Académie de médecine (Séance du 8 février 1910).

Widal et Le Sourd.— Existence de la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques Soc. méd. des hôpit., 14 juin 1901).

— La sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux (Bull. de la Société des hôpitaux. Séance du 5 juillet 1901).

Wolff (M.) und Hans Muhsam (Polyclin. Univers. Berlin). — Ubit Tuberculin Komplementtbindende Antistoffe im serum. Tuberculöser. (Deutsche medicinische Woch., 27 août 1908, pp. 1504-1505).

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 1er juillet 1911.

Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 1er juillet 1911.

Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!